

# OSTEOMİYELİT TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Nafiz BİLSEL

*Antibiotics in the treatment of osteomyelitis.*

Kemik dokusunun iltihabı, yani osteomyelit, 21. yüzyıla girerken ortopedistlerin korkulu rüyası olmaya devam etmektedir.

Konuya girmeden önce osteomyelit hakkında kısa bilgiler vermek uygun olur. Osteomyelit akut veya kronik seyreden bir enfeksiyondur. Özellikle kronikleşmiş şekli sık sık nüks edebilen, tedavisi güç, bazen hastanın yaşamı boyunca devam eden ve çeşitli ekstremitelere sakatlıklarına yol açan bir enfeksiyondur. Osteomyelitler meydana geliş şekilleri bakımından aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- 1- Hematojen yayılma yoluyla,
- 2- Vasküler yetmezlik sonucu,
- 3- Yakındaki septik odağın kemiği enfekte etmesiyle,
- 4- İmplant materyaline bağlı olarak.

İnfeksiyon etkeni hangi yoldan gelirse gelsin meydana gelecek klinik tablo akut veya kronik olur. Eğer akut tablo iyi tedavi edilemez ise enfeksiyon kronikleşir veya bakteri virulansı düşükse ve vücut bakteriyi tam olarak yok edemiyorsa doğrudan kronikleşebilir.

Akut enfeksiyonlarda etkili olan faktörlerin en önemlileri damar permeabilitesindeki bozukluk ve medüller kanaldaki basınç artmasıdır. Eğer akut enfeksiyon permeabilite bozukluğu yolu ile ekstrasellüler sıvı artmasına yol açar ve bölgede iskemi yaparsa kemiğin ve çevresinin beslenmesi azalır ve hatta tamamen durabilir. Böyle hallerde beslenmeyen kemik bölgesinin sekestrize oluşu kaçınılmaz bir sonuçtur. Aynı zamanda enfeksiyonla mücadele silahlarını taşıyan kanın da giremediği bu bölgelerde vücudun koruma görevi yok olacağından ölü dokuların bulunduğu bu ortamlarda enfeksiyon kolayca gelişir ve kronikleşir.

Kronik enfeksiyonlarda ise patojeni akuttan farklıdır. Artık damar permeabilitesi sorunu ve medullar basınç artması söz konusu değildir. Kronik lezyonda sekestr olsun veya olmasın bir kavite vardır. Kavite bir veya bir kaç fistülle dışarı açılabilir. Kavitenin çevresinde ise fibrin dokusu, nekroz ve trombuslardan oluşan bir tabaka bulunur. Bu tabaka sadece vücudu, yani lezyon çevresindeki canlı dokuları mikroorganizmalardan korumakla kalmaz, aynı zamanda mikroorganizmaları da avasküler saha boyunca vücudun savunma gücünden korur ve antibiyotiklerin ulaşmasını engeller. Bu, vücut savunmasının kronik osteomyelitlerde neden fazla olmadığını gösterir. Lokus minor rezistans adı da verilen osteomyelit bölgesindeki direnç azlığı nüksleri izah eder.

## OSTEOMİYELİT TEDAVİSİNDE GENEL PRENSİPLER

- Kemoterapi:  
Antibiyotik,  
Antiflojistik,
- Gerekirse cerrahi tedavi:  
Debridman,  
Gerekli ise implant materyalinin çıkarılması,
- Pansuman (Tercihan biyolojik pansuman),
- Ekstremitenin istirahat ettirilmesi,
- Mümkünse lokal dolaşımın arttırılması, ödemin azaltılması,
- İnfeksiyonla mücadeleyi güçleştiren diğer hastalıklarla savaş.

Son maddeden de anlaşıldığı gibi vücudun infeksiyonla savaşında yaş, cinsiyet, diabet, artrit, malignte, kronik steroid kullanımı ve periferik damar hastalıkları gibi olumsuz etkenleri gözönünde bulundurmak gerekir.

Diğer infeksiyonlarda olduğu gibi osteomyelit tedavisinde de en önemli silah antibiyotikler olmasına rağmen tek başına antibiyotik tedavisi özellikle kronik osteomyelitte nadiren başarılı olur. Kronik osteomyelit tedavisinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri antibiyotiğe dirençli suşların yaratılmasıdır. Özellikle hastane uygulamasında odalar, aletler ve en önemlisi personel sıklıkla bu suşlarla bulaşabilir. Dirençli suşların yaratılmaması için uygulamada aşağıdaki noktalara dikkat etmek gerekir:

- Antibiyotik ile bakterinin gereksiz teması engellenmelidir,
- Tüm klinikte mümkünse profilaktik olarak aynı antibiyotik kullanılmalıdır. Diğerleri gelişebilecek infeksiyonlar için saklanmalıdır,
- Tedavide ilk kullanılan antibiyotik uygun olarak seçilip etkili dozda verilirse diğerlerine gerek kalmayabilir,
- Direnç yerleşmesini engellemek ve terapötik etkiyi arttırmak için profilaktik veya ampirik olarak çift antibiyotik etkili dozlarda verilmelidir.

Osteomyelitte antibiyotik kullanımı genel olarak 4-6 hafta veya daha uzun sürer. Bu nedenle aşağıdaki özelliklere dikkat etmek gerekir.

- Kullanılacak antibiyotiğin mikrobiyolojik aktivitesi,
- Kemiğe penetrasyon kabiliyeti,
- Farmakokinetik özellikleri,
- Yan etkileri,
- Tahmini kullanım süresi,
- Kullanım şekli,
- Fiyatı.

Tabiidir ki antibiyotik tedavisine başlamadan önce en iyi yol kültür ve antibiyogram yaparak patojen mikroorganizmayı ve etkili antibiyotiği ortaya koymaktır. Yarada drenaj yoksa veya yara açık değilse direkt olarak örnek alıp incelemek mümkün değildir. Özellikle

protez uygulamasından sonra görülen derin infeksiyonlarda, ameliyat sonrası görülen infeksiyonların sellülit safhasında ve çocukların akut osteomyelitlerinin başlangıç safhasında bu mümkün değildir. Bu tip yerlerden örnek almaya çalışmak da onarımı güç komplikasyonlara yol açabilir. Bu gibi durumlarda kan kültürünün de fazla bir faydası yoktur. Yaradan alınan örnekte de bakteri üremeyebilir. Böyle durumlarda antibiyotik tedavisine ampirik olarak başlamak gerekir.

Yaradan örnek alınabiliyorsa bu işlemin de dikkatli yapılması gerekir. Gazlı bezi infekte materyal ile ıslatıp laboratuvara göndermek yetersizdir. En iyi yol infekte dokulardan, tercihan kemik dokusundan örnek almak ve en kısa zamanda laboratuvara göndermektir.

### AMPİRİK TEDAVİ PRENSİPLERİ

Ampirik tedavide genellikle kombine antibiyotik tedavisi daha iyi sonuç verir. Akut infeksiyonlar ve yaradan drenaj olmayan durumlarda seçilecek antibiyotik genel bilgiler ışığında belirlenir. Yine osteomyelite yol açan organizmaları sıklık sırasına göre bilmek ve diğer özel durumları da değerlendirmek gerekir. Şunu da belirtmek gerekir ki tedavisi en zor osteomyelit Gram negatif çomakların yol açtığı infeksiyonlardır. Osteomyelite yol açan organizmaların görülme sıklığı aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- S.aureus*
- S.epidermidis*
- Streptokoklar
- Enterokoklar
- Peptostreptokoklar
- P.aeruginosa*
- H.influenzae*
- Proteus*
- E.coli*
- Salmonella*'lar.

Çocukların akut osteomyelitlerinde *S.aureus* birinci sırayı almakta, *H.influenzae* ise ikinci sırada yer almaktadır. Hemoglobinopatisi olan çocuklarda *Salmonella* osteomyelitlerine sık olarak rastlanmaktadır. Osteomyelitinin ampirik tedavisinde aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir:

- Hekim infeksiyon etkenini birden fazla düşünmeli ve çift antibiyotikle tedaviye başlamalıdır.
- Erken devrede tedaviye başlanması bakteri sayısının artmasına ve muhtemel bir sepsise engel olur.
- İnfeksiyon etkeni ve buna etkili antibiyotik bilindiği zaman tek antibiyotik kullanımı tercih edilmelidir. Yalnızca *Pseudomonas* infeksiyonlarında kombine tedavi tek antibiyotiğe göre daha iyi sonuç verir.

Kombine antibiyotik tedavisinin de:

- Alıcı tarafta ilaç etkileşimi,
- İlaç atımında güçlükler,

- Normal floranın tahribi olasılığı,
- Zıt ilaç reaksiyonu,
- Fiyatta artış gibi sakıncaları vardır.

## OSTEOMİYELİTTE ANTİBİYOTİKLERİN VERİLİŞ YOLLARI

Genel kullanım yolları dışında lokal antibiyotik kullanımı osteomyelit tedavisinde önem taşır. Lokal antibiyotik osteomyelitte:

- İrrigasyon yoluyla,
- Antibiyotik zinciri kullanılarak verilir.

İrrigasyon yöntemi cerrahi olarak ulaşılamayan kaviteelerin mekanik olarak serum fizyolojik solüsyonu ile yıkanarak içlerindeki bakteri konsantrasyonunun azaltılması ve sistemik olarak kaviteye ulaşamayan antibiyotiklerin de yıkama esnasında bölgeye ulaştırılması düşüncesine dayanır. Yapılan araştırmalar genel olarak yıkama sıvısına eklenen antibiyotiklerin beklenen etkiyi göstermediklerini göstermektedir. Ancak, başta gentamisin olmak üzere, aminoglikozid grubu antibiyotiklerin ve polimiksinlerin lokal etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Yine tetrasiklinlerin de lokal etkisinin olduğu bilinmektedir. Antibiyotik zinciri ile ilgili daha geniş bilgi ileri bölümlerde verilecektir.

Osteomyelit tedavisinde sık kullanılan antibiyotik grupları aşağıda sıralanmıştır:

Sık kullanılanlar:

- Penisilin türevleri,
- Sefalosporinler,
- Aminoglikozidler,
- Kinolon grubu antibiyotikler,

Diğerleri:

- Linkomisin ve klindamisin,
- Vankomisin,
- Aztreonam,
- Fosfomisinler,
- Metronidazol,
- Makrolidler,
- Kloramfenikol,
- Tetrasiklin grubu.

Yukarıdaki listeden de anlaşılacağı gibi osteomyelit tedavisinde bakterisit etkisi olan antibiyotikler tercih edilmektedir.

## PENİSİLİN TÜREVLERİ

Penisilin türevi antibiyotiklerin kemiğe penetrasyonları oldukça iyi düzeydedir. Yeri gelmişken belirtmek gerekirse antibiyotiklerin kemikte tutulmaları ile ilgili verilere tam güvenmemek gerekir. Zira ölçümde kullanılan kemiğin sağlam veya infekte olması, spongioz veya kortikal olması, denek olarak kullanılan canlının türü sonuçları etkiler. Buna rağmen yabana atılmaması gereken bir kriterdir.

Penisilin türevi antibiyotikler:

- Doğal penisilinler,
- Semisentetik penisilinler (Ampisilin, amoksisilin, bakampisilin),
- Antistafilokokal penisilinler (oksasilin, nafsilin, dikloksasilin),
- Antipsödomonal penisilinler (Karbenisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin, azlosilin) dir.

Bilindiği gibi penisilin türevleri, doğal penisilinler hariç, kısa süreli kullanımlarda yan etkileri oldukça az olan antibiyotiklerdir. Az görülmesine rağmen anafilaktik reaksiyonları gözden uzak tutmamak ve doğal penisiline allerjisi olan kişilerde diğer penisilin türevlerini de kullanmamak gerekir. Yine kullanım esnasında ilaca bağlı ateş penisilin türevlerinde sık görüldüğünden gözden uzak tutulmaması gereken bir yan etkidir. Penisilin türevleri içinde osteomyelit tedavisinde sık kullanılanlar antistafilokokal ve antipsödomonal penisilin türevleridir. Antistafilokokal penisilinler özellikle *S.aureus* osteomyelitlerinde etkilidirler. Kloksasilin ve nafsilin oral olarak da kullanılabilirlerinden uzun süreli tedavilerde tercih edilirler. Bu grup antibiyotikler diğer bazı bakterilere de etkili oldukları halde etkilerinin diğer grup antibiyotikler kadar yüksek olmaması nedeni ile sadece *S.aureus* osteomyelitlerinde sık kullanılırlar.

Antipsödomonal penisilinler *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında etkilidirler. Tek başlarına kullanımları kısa sürede dirence yol açabildiğinden genellikle bir aminoglikozid veya sefoperazon ile kombine kullanılırlar. Çocuklarda akut osteomyelit etkeni büyük sıklıkla *S.aureus* olduğundan özellikle ampirik tedavide antistafilokokal penisilin olan nafsilin ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

Penisilin türevi antibiyotiklerde özellikle uzun süre kullanımda yan etkiler (ilaca bağlı ateş, cilt döküntüleri vs.) görülebildiğinden alternatif bir ilaç kullanımına gerek olabilir ki, bunlar da genellikle sefalosporin türevi antibiyotiklerdir.

## SEFALOSPORİNLER

Sefalosporinler düşük toksisiteleri ve kemik dokusundaki yüksek tutulma oranları ile osteomyelit tedavisinde çok kullanılan antibiyotiklerdir. Gram pozitif kokların (*S.aureus*) meydana getirdiği osteomyelitlerde 1. kuşak sefalosporinler çok etkilidirler. Sefazolin başta olmak üzere sefalotin ve sefapirin eş değerinde etkilidirler. Bu tip infeksiyonlarda antistafilokokal penisilin türevlerinden nafsilin ve oksasilin çok etkili olmasına rağmen bu iki ilacın kontrendike olduğu durumlarda tercih 1. kuşak sefalosporinlerdir. 2. ve 3. kuşak sefalosporinler *S.aureus* infeksiyonlarında ilave bir etki göstermediklerinden ilk tercih daima 1. kuşak olmalıdır. Çünkü 1. kuşak sefalosporinler 2. ve 3. kuşağa nazaran çok ucuzdurlar. Enterokokların yol açtığı osteomyelitler sefalosporinlerle tedavi edilemez. Sefalosporinler anaerobik kemik ve yumuşak doku infeksiyonlarında, Gram negatif organizmaların yol açtığı infeksiyonlarda da etkilidirler. Özellikle *Pseudomonas* osteomyelitlerinde tek başına 3. kuşak sefalosporin

kullanarak iyi sonuç aldığını bildiren yazarlar vardır. *Pseudomonas* infeksiyonlarında seftazidim ve sefsulodin ile tedavi, aztreonam ve imipenem tedavisinde olduğu gibi, iyi sonuç vermektedir. Bu grup antibiyotikler genellikle hiç bir yan etki görülmeden 6 hafta, hatta daha uzun süre kullanılabilirler.

## AMİNOGLİKOZİDLER

Özellikle Gram negatif bakterilere etkili bir antibiyotik grubudur. Kemik dokusuna penetrasyon gücü yüksektir. Aminoglikozidler toksik etkilerinin fazlalığına ve buna bağlı olarak uzun süreli kullanılmamalarına rağmen Gram negatiflere üstün etkileri dolayısıyla osteomyelit tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Anaerobik bakterilere ve fungal organizmalara etkisizdirler. *S.aureus* ve *S.epidermidis* gibi Gram pozitif bakterilerin infeksiyonlarında etkili değildirler. Pratik olarak Gram pozitif bakterilerin yol açtığı osteomyelitlerin tedavisinde tek başlarına kullanılmazlar.

*Pseudomonas*'lara etkilidirler. Özellikle bu tip infeksiyonlarda sefalosporinler ve antistafilokokal penisilinler ile kombinasyonları iyi sonuç verir. Enterobakterilerin yol açtığı infeksiyonlarda da etkilidirler. Osteomyelit tedavisinde en popüler aminoglikozid gentamisinidir. *Pseudomonas* ve *Serratia* suşlarına oldukça etkilidir. Yaygın olarak ampirik tedavide penisilin türevleri veya sefalosporinlerle birlikte kullanılır. Amikasin ve netilmisin, gentamisine dirençli *Pseudomonas* suşlarına etkili olmaya devam ederler. Aminoglikozidlerin terapötik indeksleri dar olduğu için uzun süre kullanılmaları yan etkilere neden olur (nefrotoksiktirler). Toksik etkileri serum kreatinin seviyesi ile takip edilir ve 15 günü aşan uzun kullanımlarda serum kreatinin düzeyi mutlaka takip edilmelidir.

Aminoglikozidler suda çözülebilen ve geniş pH sınırlarında bozulmayan, ısıya dayanıklı antibiyotiklerdir. Bu nedenle lokal olarak da etkili olma özellikleri vardır. Bu nedenle osteomyelit tedavisinde lokal olarak kullanılabilirler. Daha önceki bölümlerde bahsedilen "Antibiyotik zinciri" kemik çimentosu da denilen polimetilmetakrilat (PMMA)'a gentamisin emdirilerek hazırlanır. PMMA'dan hazırlanan 7 mm çapındaki topçuklara 7.5 mg gentamisin sulfat emdirilir ve bunlar zincir haline getirilerek uygun boyda hazırlanır. Bu zincirler infekte kemiğin içine gömülür. Yapılan araştırmalar da gerekli lokal gentamisin salımının yüksek olduğunu fakat kan konsantrasyonunun düşük kaldığını göstermiştir.

Materyalin implantasyonundan sonraki ilk bir kaç günde serum düzeyinin en yüksek düzey olan 0.5 µg/ml'ye çıktığı ve daha fazla yükselmediği gösterilmiştir ki, bu da toksisite için düşük bir düzeydir. Kullanılan topçuk sayısı arttıkça etki süresi uzamakta ve 80 güne kadar bir lokal antibiyotik düzeyi sağlanmaktadır.

## KİNOLON GRUBU

Yeni geliştirilen bu grup antibakteriyeller tüm Gram pozitif koklara, bu arada *S.aureus*'a etkilidir. Yine Gram negatif bakterilerden

*H.influenzae* ve *Neisseria* cinsi bakterilere düşük konsantrasyonlarda bile etkilidirler.

Kolay kullanılabilme özelliği verdiği için osteomyelit tedavisinde gittikçe yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Dirençli *Pseudomonas* infeksiyonlarında diğer gruplarla kombine kullanılabilme özelliği bir üstünlüktür. Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarında da siprofloksasin ve ofloksasinin etkili olduğu görülmüştür.

### LİNKOMİSİN VE KLİNDAMİSİN

Genellikle Gram pozitif bakterilerin çoğuna ve anaerobik bakterilerin bir çoğuna etkili, fakültatif Gram negatif bakterilere etkisizdirler. Özellikle *Bacteroides fragilis* infeksiyonlarında çok etkilidirler. Beta-laktam antibiyotiklerin allerji veya direnç nedeni ile kullanılmadığı *S.aureus* infeksiyonlarında kullanılabilirler.

### VANKOMİSİN

Tüm Gram pozitif bakterilere etkili, Gram negatiflere etkisizdir. Beta-laktamların kullanılmadığı stafilokok osteomyelitlerinde kullanılabilir. Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının yol açtığı osteomyelitlerin tedavisinde çok etkilidir.

### KAYNAKLAR

- 1- Klainer A S: Clindamycin, *Med Clin N Am* 71: 1169 (1987).
- 2- Levine F J: Vancomycin, A review, *Med Clin N Am* 71:1135 (1987).
- 3- Neu H C: Quinolones. New class of antimicrobial agents with wide potential uses, *Med Clin N Am* 72: 623 (1988).
- 4- Perry F M: The penicillins, *Med Clin N Am* 71: 1093 (1987).